

THESIS

MUNICH

1967

DAS RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS

Eine Durchseuchungsstudie

Rose-Marie Bertele

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Universitäts-Kinderklinik
im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital, München
Direktor: Prof. Dr. med. Alfred Wiskott

DAS RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS

Eine Durchseuchungsstudie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rose-Marie Bertele
aus Ulm/Donau

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. O. GOETZ
Korreferent:	Prof. Dr. A. WISKOTT
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 5. 1967

INHALTSVERZEICHNIS

I.	<u>EINLEITUNG</u>	Seite 1
II.	<u>LITERATURBERICHT</u>	
	a) Entdeckungsgeschichte des RS-Virus	2
	b) Eigenschaften des RS-Virus	4
	c) Gemeinsame Erkenntnisse verschiedener Autoren zur Labordiagnostik von RS-Virus-Infektionen	5
	d) Das klinische Erscheinungsbild von RS-Virus-Infektionen	7
	e) Immunbiologie	9
	f) RS-Virus-Infektionen bei Erwachsenen	11
III.	<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	
	a) Material und Methode	12
	b) Ergebnisse	15
IV.	<u>DISKUSSION</u>	18
V.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	20
VI.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	21



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0129

I. EINLEITUNG

Erst die Möglichkeit Viren zu isolieren und zu züchten, ließ den Charakter der noch ungeklärten respiratorischen Erkrankungen näher bestimmen. Wenn ins Gedächtnis gerufen wird, daß mehr als zwei Drittel aller menschlichen Erkrankungen auf den Respirationstrakt entfallen, wird das Gewicht dieses Fortschritts besonders deutlich. (32) Seit Beginn ihrer Erforschung sind über 170 menschenpathogene Virusarten differenziert worden. Die virologisch serologischen Methoden erlauben somit Erreger zu erfassen, welche allein nach klinischen Erscheinungen niemals hätten gruppiert werden können, da sich die Symptomatologie weitgehend überschneidet. Die praktische klinische Bedeutung des Fortschritts beruht aber auf der Tatsache, daß diese Erkrankungen bis heute nur durch spezifische Immunisierungsmaßnahmen oder eine Seroprophylaxe und Therapie bekämpft werden können, (Hilleman 16) zumal sie im Kindesalter, in welchem sie gehäuft auftreten, auch lebensbedrohliche Formen annehmen können.

Unter den bekannten Viren zeigte sich das respiratory syncytial Virus (R.S.-Virus) als besonders wichtig, da es für mindestens ein Fünftel der ersten kindlichen Respirationstrakterkrankungen verantwortlich ist. (Chanock (8) oder Hambling (13)) Um das Verhalten und die Verbreitung des RS-Virus im Kindesalter im münchener Raum erfassen zu können, wurde eine Durchseuchungsstudie ausgeführt.

II. LITERATURBERICHT

a) Entdeckungsgeschichte des RS-Virus:

Als erste stießen 1956 Morris und Mitarbeiter (23) in U.S.A. auf ein neues Virus, welches akute Erkrankungen des Respirationstraktes hervorruft. Es wurde im Respirationstrakt eines Schimpansen gefunden und erhielt deshalb den Namen: "Chimpanzee coryza agent". Dasselbe Virus fand sich auch bei einem Mitarbeiter, der mit dem erkrankten Tier im Labor Kontakt hatte. Beide, Mensch und Tier, reagierten mit komplementbindenden und neutralisierenden Antikörpern. Bald wiesen auch andere Autoren auf ein ähnliches Virus hin. So berichteten 1957 Chanock u.a. (8) über die Auffindung eines Virus bei zwei Kindern mit einem Infekt des unteren Respirationstraktes und zeigten Antikörperanstiege ohne Virusisolierung sowohl bei Patienten mit Erkrankungen des Respirationstraktes als auch bei gesunden Kontrollpersonen. Den endgültigen Beweis, daß eine Verbindung zwischen dem Virus und der Erkrankung beim Menschen besteht, konnten sie jedoch nicht erbringen. Sie benannten das Virus "respiratory syncytial" oder kurz "RS-Virus", da es in der Gewebekultur charakteristische, syncytiale Zellveränderungen hervorruft.

1960 wurde von Rowe u.a. (30) erneut ein Virus gleichen Charakters von einem an Pneumonie erkrankten Kind isoliert. Erst Beem und Mitarbeitern (4) gelang es aber im selben Jahr durch ausgedehnte Untersuchungen den Zusammenhang zwischen RS-Virus und menschlichen Respirationstrakterkrankungen zu sichern. Sie konnten das Virus nur bei Kindern mit Infekten des Respirationstraktes, nicht bei der gesunden Kontrollgruppe isolieren. Bei einigen Kranken fanden sie es zwei- und mehrmals während der akuten Phase. Sie konnten es aber nur isolieren, solange Krankheitszeichen vorlagen, nie nach Wiedererlangung der Gesundheit. Bei der Mehrheit der Patienten, von welchen das Virus isoliert wurde, zeigten sich signifikante Antikörperanstiege, welche mit Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest erfaßt werden konnten.

In der Folgezeit befaßten sich noch weitere Forschungsgruppen mit dem Virus. 1961 berichteten Hamparian und Mitarbeiter (14)

von 109 Fällen akuter Erkrankungen des Respirationstraktes, die vom RS-Virus verursacht waren. Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest zeigten sich gleich empfindlich und die erlangten Antikörpertiter entsprachen sich nahezu. Die Virusisolierung bereitete größere Schwierigkeiten, sie führte nur in 62% der Fälle zu positiven Ergebnissen. Im selben Jahr legten McClelland u.a. (22) eine Arbeit vor mit 667 Fällen akuter Erkrankungen des Respirationstraktes. 115 (17%) der Fälle wurden serologisch als RS-Virus-bedingt erfaßt, während nur 3 (2%) der 153 Kontrollseren Anhaltspunkte für eine Infektion mit dem RS-Virus gaben. Aus der gleichen Arbeitsgemeinschaft berichten Reilly und Mitarbeiter (27) von 109 Erkrankungsfällen des Respirationstraktes, verursacht durch RS-Virus-Infektion. Weitere Beobachtungen in den U.S.A. wurden von folgenden Autoren veröffentlicht: Adams u.a. (1+2), Beem u.a. (3+4), Hamre u.a. (15), Johnson u.a. (17), Kapikian u.a. (19), Kravetz (21), Parrot (25), Ross (29).

Auch in England befaßten sich Forschungsgruppen mit dem RS-Virus. 1961 wurde es dort von Peacock und Clarke (26) erstmals beschrieben. 1963 berichtete Sommerville (31) von 96 Erkrankungsfällen, welche auf RS-Virus-Infektion zurückgeführt werden konnten. Im selben Jahr isolierten Andrew und Gardener (3) bei 10 von 43 an Pneumonie und Bronchiolitis erkrankten Kindern das RS-Virus. Weitere Isolierungen wurden von Holzel u.a. (17) im selben Jahr durchgeführt. 1964 legten Crone und Mitarbeiter (11) eine Arbeit mit 78 Serenpaaren vor. 38 Seren aus dieser Untersuchungsreihe erbrachten eindeutig den Beweis einer RS-Virus-Infektion. Ebenso veröffentlichten Gardener u.a. (12) im selben Jahr positive Untersuchungsergebnisse bei 148 Kindern, die Symptome von Respirationstrakterkrankungen zeigten. Gleichzeitig wies Hambling (13) in einer Durchseuchungsstudie die Anwesenheit von Antikörpern gegen das RS-Virus bei Patienten aller Altersgruppen nach. Von 329 Fällen ergaben 153 ein positives Ergebnis.

In Deutschland befaßten sich zuerst Vivell und Deibel (33) 1962 mit dem Nachweis des RS-Virus. Auf ihre Ergebnisse wird an anderer Stelle eingegangen. 1964 wiesen Wigand und Mit-

arbeiter (34) im Rahmen einer Untersuchung von Viruserkrankungen des Respirationstraktes bei 38 Fällen von 109 Kindern und 11 Erwachsenen RS-Virus-Infektionen nach.

b) Eigenschaften des RS-Virus:

Die biologischen und physikalischen Eigenschaften des RS-Virus wurden besonders eingehend von folgenden Autoren erforscht: Chanock u.a. (7), Hamparian u.a. (14), Jordan (19), Benett (6), Hamre (15), Kisch u.a. (21) und Wulff (35).

Das Virus wächst auf primären und permanenten Zellkulturen, wie z.B. MeLazellen und Affennierenzellen und bewirkt gleichzeitig einen cytopathogenen Effekt (CPE). Dieser cytopathogene Effekt stellt sich dar durch Abrundung der infizierten Zellen - es entstehen Riesenzellen - und durch Verschmelzung mehrerer Zellen, welche sogenannte Syncytien bilden. Das Virus vermehrt sich im Plasma und nicht im Kern der Zelle, was durch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen festgestellt werden konnte. Im Plasma der Zelle finden sich eosinophile Einschlüsse. Eine Übertragung des Virus auf die üblichen Labortiere wie Mäuse, Meerschweinchen und Ratten ist nicht möglich. Auch kann es, wenn es in üblicher Weise auf bebrütete Hühnereier übertragen wird, nicht zur Vermehrung angeregt werden. Das RS-Virus verursacht weder Hämagglutination noch Hämadsorption. Die Größe des Virus beträgt 90-120 μ . Durch 20%igen Äther wird es inaktiviert. Es gehört zum Ribonucleinsäuretyp. Im Bereich von pH 3 ist es säureempfindlich. Aus den infizierten Zellkulturen läßt sich ein komplementbindendes Antigen gewinnen, das kleiner ist als das Virus und sich von diesem durch hochtouriges Zentrifugieren abtrennen läßt.

Auffallend ist die Verwandtschaft der RS-Virus-Eigenschaften mit denjenigen der Myxoviren. Auch die Myxoviren sind von mittlerer Größe, gegen Äthyläther empfindlich und vom Ribonucleinsäuretyp. Sie bestehen aus einem zentralen Kern, der von einer Membran umgeben ist. Ihre Reifung scheint auf der Zelloberfläche stattzufinden, da sie nicht in vollständiger Form im Innern der Zelle vorhanden sind. Durch einen Adsorptionsmechanismus, der durch in ihrer Oberflächenstruktur vorhandene

Enzyme bewirkt wird, verursachen sie Hämagglutination der Erythrocyten. Ebenso tritt bei mit Myxoviren infizierten Zellen eine Hämadsorption ein. Der cytopathogene Effekt zeigt sich als Zelllysis mit Bildung von Riesenzellen und Syncytien.

Gegenwärtig in die Myxovirusgruppe eingeteilte Viren sind: Influenza A, B, C, Parainfluenza 1, 2, 3, 4, Mumps, Newcastle-disease-Virus, Simian-Virus, V, und einige Influenza-Viren von Tieren. Als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal für das RS-Virus gegenüber den Myxoviren bleibt also nur die Unfähigkeit Hämagglutination und Hämadsorption zu bewirken. Dazu kommt die Tatsache, daß es im Gegensatz zu den meisten Myxoviren nicht auf bebrüteten Hühnereiern wächst oder auf die Labortiere übertragen werden kann. Weitere Unterscheidungsmerkmale ergeben sich eventuell, wenn ihre Struktur weiter aufgeklärt sein wird.

c) Gemeinsame Erkenntnisse verschiedener Autoren zur Labordiagnostik von RS-Virus-Infektionen:

Die Diagnose von RS-Infektionen wird in festgesetzten Richtlinien, wie sie für Virusinfektionen bestehen, ausgearbeitet. Zuerst muß das Agens aus den Sekreten von Patienten gewonnen und identifiziert werden. Daran schließt sich die Untersuchung der zirkulierenden Antikörper während der Genesung von der Krankheit an. Zur Virusisolierung werden menschliche Zellen benutzt, wie z.B. MEpIIzellen und Mela-Zellen, die jedoch nicht alle gleichmäßig empfindlich für RS-Virus zu sein scheinen. (Wigand 34) Außerdem werden menschliches Amnion oder Affenfarnierenzellen dazu herangezogen. Das Erscheinen des Virus kann unter Umständen sehr lange dauern, deshalb ist es wichtig, gut erhaltene Zellkulturen zu verwenden. Der cytopathologische Effekt tritt in den infizierten Zellkulturen im allgemeinen am 14.Tag auf. Sein Sichtbarwerden kann sich jedoch auch bis zum 22.Tag hinausziehen. Chanock (9) Um ein gutes Gelingen zu gewährleisten, sollte die Sekretprobe aus dem Respirationstrakt des Patienten so früh wie möglich nach Ausbruch der Erkrankung gesammelt werden. Technische Fehler bei der Entnahme oder Über-sendung und die Unmöglichkeit, das Material in jedem Falle frisch auf die Zellkulturen zu verimpfen, können eine Virus-isolierung erschweren oder unmöglich machen. Wigand (34)

Zur Identifizierung stehen Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest zur Verfügung. Wird mit der Komplementbindungsreaktion gearbeitet, muß darauf geachtet werden, daß nicht schon mit dem Wirtsgewebe eine Reaktion stattfindet. Aus diesem Grunde werden heterologe Systeme wie Hela-zellen-Virusisolate verwendet, die mit auf Affennierenzellen gewachsenem Virusantiserum getestet sind. Hilleman (16) Im Neutralisationstest ist die Infektionsdosis auf 100 I.D.₅₀/ml eingestellt. Die Kulturen können dann nach 4-7 Tagen Inkubation abgelesen werden. Die außerordentliche Empfindlichkeit des RS-Virus gegen Gefrieren und Auftauen wurde von Beem u.a.(4) und Chanock u.a.(9, 10) ebenso von Johnson (18) sehr betont. Sie berichteten von äußerst schlechten Ergebnissen beim Versuch, aus den gefrorenen Serumproben von Patienten Viren zu gewinnen. Andererseits wurde das Ausbleiben der Speicherung dem Fehlen eines befriedigenden Stabilisators in der Lösung, die zum Sammeln der Proben benutzt wurde, zugeschrieben.

Sehr gute Isolierungsergebnisse erhielten Hamparian u.a.(14). Sie hatten ihre Proben in gewöhnlicher Kalbsbouillon mit pH 7,4 gesammelt.

Die Serodiagnostik wird mit Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest durchgeführt, in Versuchsreihen mit gepaarten Seren, die direkt nach Ausbruch der Krankheit und nochmals nach 3 Wochen gesammelt werden. Ein 4-faches oder höheres Ansteigen des Antikörpertiters wird als diagnostisch verwertbar erachtet. Wegen ihrer größeren Einfachheit wird die KBR dem Neutralisationstest vorgezogen. Jedoch haben Chanock u.a.(9) und Beem u.a.(4) nachdrücklich darauf hingewiesen, daß die komplementbindende serodiagnostische Methode, verglichen mit der Virusisolierungstechnik, in ihrer Empfindlichkeit geringer ist, ganz besonders bei sehr jungen Kindern. Da bei immunologisch unreifen Säuglingen eine geringere Antikörperantwort erwartet werden muß, ist es von größter Wichtigkeit, auf äußerste Empfindlichkeit der KBR-Technik zu achten. Studien von Hamparian u.a.(14) zeigten, daß KBR und Neutralisationstest gleich empfindlich waren. Ihnen gelangen Virusisolierungen bei 68% der Fälle, die mit KBR und

Neutralisationstest untersucht worden waren. Diese Beobachtungen stimmen mit anderen Untersuchungen bei Infektionen mit Erkältungsviren überein.

d) Das klinische Erscheinungsbild von RS-Virus-Infektionen:

Durch die Forschungsarbeiten der letzten Jahre wurde die wichtige Rolle des RS-Virus bei Erkrankungen des Respirationstraktes beim Menschen, besonders bei sehr jungen Kindern, bewiesen. Das Virus wurde sogar als wichtigster Urheber von Erkältungskrankheiten erkannt.

RS-Virus-Infektionen treten hauptsächlich im Säuglings- und Kleinkindesalter auf, bei Erwachsenen werden sie seltener beobachtet. RS-Virus-Infektionen beschränken sich auf den Respirationstrakt. Das klinische Erscheinungsbild ist besonders von Reilly u.a.(28) und Hilleman u.a.(16) beschrieben worden. Infektionen mit dem RS-Virus zeichnen sich durch keine spezielle klinische Charakteristik aus. Sie manifestieren sich nach Hilleman u.a.(16) in 5 Krankheitsbildern:

1. Erkrankungen des oberen Respirationstraktes,
2. Bronchitis,
3. Bronchiolitis,
4. Bronchopneumonie,
5. selten Krupp.

Dahingehende Beobachtungen wurden auch von Hamparian u.a.(14), McClelland u.a.(23) und Reilly (28) gemacht. So berichtet z.B. McClelland von 109 RS-Virus-Infektionen aus den Jahren 59 und 60. Darunter zeigten 59 Patienten (54%) Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, 50 Patienten (46%) des unteren. Letztere zerfielen in 17 Fälle von Bronchitis, 10 von Bronchiolitis, 22 von Bronchopneumonie und 1 Fall von Krupp. Auffallend erscheint das häufige Auftreten einer RS-Virus-Infektion als Bronchiolitis bei sehr jungen Kindern. So finden sich in einer Arbeit von Beem u.a.(5) unter 58 an Bronchiolitis erkrankten Kindern 32 mit RS-Virus-Infektionen, also nahezu die Hälfte der Kinder. In einer Studie von Andrew und Gardener (3) mit 48 Kindern unter 2 Jahren, die an

Bronchiolitis und Pneumonie erkrankt waren, konnten bei 10 Kindern RS-Virus-Infektionen nachgewiesen werden. Ganz besonders signifikant tritt die hohe Anzahl der RS-Virus-Infektionen in einer Arbeit von Gardener u.a.(12) zu Tage. Es wurden 148 Kinder mit Bronchiolitis oder Pneumonie untersucht. Davon hatten von 103 an Bronchiolitis erkrankten Kindern 61 einen RS-Virus-Infekt und von 31 pneumoniekranken Kindern zeigten 15 einen solchen. Diese Zahlen mögen als Beweis für das häufige Auftreten von RS-Virus-Infektionen in Form von Bronchiolitis bei sehr jungen Kindern genügen.

Zur Symptomatologie der oben genannten, durch RS-Virus hervorgerufenen, 5 Krankheitsbilder sei noch hinzugefügt, welche ihrer Symptome mehr oder minder in Erscheinung treten: Rhinitis, trockener Reizhusten, Fieber mit relativ geringer Pharyngitis oder Conjunktivitis. Die Temperaturen können sich zwischen 38 und 39°C bewegen, erreichen aber auch 40°C und mehr. Die Dauer des Fiebers wird zwischen einem Tag und einer Woche angegeben. Da Fieber und Husten die hauptsächlichsten Symptome sind, kann eine RS-Virus-Infektion sehr leicht mit Influenza verwechselt werden. Die Bronchitiden können einen ausgesprochen spastischen Charakter haben. Außerdem sollen seltener auftretende Symptome wie Otitis media und bei einem Teil der Patienten mässige Schwellung der Halslymphknoten erwähnt werden. Die jeweiligen Krankheitserscheinungen können hochakut mit initialem Erbrechen einsetzen oder auch bei mäßigem Fieber erst in zwei bis drei Tagen zur Entwicklung kommen. Das Blutbild ist uncharakteristisch, neben Leukopenien wurden auch Leukocytosen mit Linksverschiebung beobachtet. Die BKS kann leicht erhöht sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Erstinfektion mit RS-Virus meist stürmisch verläuft, während sie sich bei älteren Personen, die immunologisch reifer sind, milder gestaltet. Somit kann eine RS-Virus-Infektion bei Säuglingen, da diese mehr zur Erkrankung des unteren Respirationstraktes neigen, manchmal tödlich verlaufen. Adams (1)

RS-Virus-Infektionen treten besonders in den Monaten Februar bis Mai auf. Vereinzelte Erkrankungen sind jedoch zu jeder Jahreszeit zu erwarten. Über eine jährliche Epidemie in

Washington in den Jahren 57 und 61 berichteten Parrot u.a. (26); ebenso wurde eine solche in Philadelphia 59 und 60 beobachtet. McClelland (23)

RS-Virus-Infektionen sind in erster Linie im Säuglings- und Kleinkindesalter zu erwarten. Bei Erwachsenen sind sie im allgemeinen seltener und verlaufen dann milder oder eventuell asymptomatisch.

e) Immunbiologie:

RS-Virus-Infektionen führen zur Bildung von komplementbindenden und neutralisierenden Antikörpern. Eine sehr frühzeitige Durchseuchung bewiesen Untersuchungen von Chanock (8), Hilleman (16), Vivell (33), Wigand (34), Hambling (13) und Gardener (12). Chanock stellte fest, daß in U.S.A. 80% der Kinder unter 4 Jahren neutralisierende Antikörper aufwiesen. Vivell und Deibel fanden bei rund 50% der Kinder zwischen 3 und 5 Jahren komplementbindende Antikörper. Hervorstechend bei diesen Untersuchungen war, daß bei Säuglingen unter 6 Monaten trotz nachgewiesener Infektion in 25% der Fälle das Ausbleiben der Antikörperbildung auffiel. Hambling (13) zeigt dies in einer Untersuchung besonders deutlich: 329 Seren von Patienten ohne Erkältungskrankheiten wurden getestet. 233 (71%) hatten komplementbindende Antikörper in einer Verdünnung 1:4. Obwohl nur eine geringe Anzahl der Serumproben von sehr jungen Kindern stammte, war es offensichtlich, daß das Auftreten komplementbindender Antikörper nach dem ersten Lebensjahr rapid anstieg. Die Altersgruppe 6 Monate bis unter 2 Jahre wies nur 23% positive Seren auf, im Gegensatz zu 66% derjenigen von 2 - 4 Jahren. In allen höheren Altersgruppen enthielten mindestens 2/3 der Seren Antikörper. Dabei hatten die 15 - 29jährigen den höchsten Anteil von 84%. Aufschlußreich sind auch die Ergebnisse des Neutralisationstestes: Von 182 untersuchten Seren zeigten 145 (80%) neutralisierende Antikörper. Von diesen gehörten 80 Seren den Altersgruppen von 15 und mehr Jahren an. In 70 (93%) von den 80 Seren konnten neutralisierende Antikörper nachgewiesen werden.

Das Auftreten sowohl komplementbindender als auch neutralisierender Antikörper zeigte in den jüngeren Altersgruppen ähnliches Verhalten. Das Vorkommen von Antikörpern bei den 6 - 11 Monate alten Säuglingen war am geringsten und stieg rapid bis zum Alter von 5 Jahren an. Über 70% der Kinder hatten beide Sorten von Antikörpern. Von den 29 Seren, die weder das eine noch das andere enthielten, stammten 23 aus der Gruppe der 0 - 4jährigen. Im Gegensatz zu den komplementbindenden Antikörpern, deren Vorkommen eine Spitze in der Altersgruppe der 19 - 20jährigen erreichte, stieg das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern mit dem Alter an. Daher waren alle Serumproben von Patienten über 50 Jahre positiv.

Der hohe Titer komplementbindender Antikörper (75%) bei allen Personen über 5 Jahre besagt, daß entweder die Antikörper für viele Jahre bestehen bleiben, oder daß eine Reinfektion im Erwachsenenalter vorkommt.

Lange Zeit herrschte Unklarheit über das immunologische Verhalten von Säuglingen unter 3 Monaten. Weiter war die Wirkung von mütterlichen Antikörpern auf die Antigenreaktion unbekannt, nachdem der hohe Antikörpergehalt im Nabelschnurblut aufgezeigt worden war. Hambling (13) Mit diesen Fragen hat sich Gardener (12) eingehend beschäftigt. Er kam zu dem Ergebnis, daß von 4 Wochen aufwärts ein ansteigender Prozentsatz von Kindern fähig war, immunologisch auf das RS-Virus zu antworten. Kinder unter 4 Wochen besaßen diese Fähigkeit in keinem Falle. Die Frage, ob die ansteigende Zahl positiver Seren der wachsenden immunologischen Fähigkeit der Kinder zuzuschreiben oder ob Kinder unter 3 Monaten für das RS-Virus weniger empfänglich seien, konnte entkräftet werden durch den Nachweis von 7 RS-Virus-Isolierungen bei Säuglingen unter 3 Monaten, die keine Antikörperbildung gezeigt hatten. Gardener (12) Dadurch wurde die Ansicht unterstützt, daß das Virus die Krankheit hervorruft und das Fehlen serologischer Reaktionen auf immunologische Unreife zurückzuführen ist.

In derselben Arbeit konnte eindeutig der rapide Abfall der mütterlichen Antikörper und ihr Verschwinden in der 12. Woche

demonstriert werden. Das Verschwinden der mütterlichen Antikörper stimmt überein mit der zunehmenden Anzahl von Kindern, die einen Antikörperanstieg zeigen, wenn sie mit RS-Virus infiziert sind. Auf Grund dieser Erfahrungen muß damit gerechnet werden, daß nicht alle Säuglinge unter 6 Monaten nach Infektion mit RS-Virus komplementbindende Antikörper bilden. Wigand (34)

f) RS-Virus-Infektionen bei Erwachsenen:

Über die Symptomatologie von RS-Infektionen bei Erwachsenen ist wegen des seltenen Auftretens recht wenig bekannt. Dennoch gelang es Kravetz (22) und Johnson (18), eine Gruppe von Erwachsenen zu untersuchen, die sich freiwillig mit RS-Virus von Affennierenpassagen infizieren ließen. Alle 41 Fälle zeigten vor der Infektion neutralisierende Antikörper, dennoch kam es zu einer Infektion. Als Reaktion wurden komplementbindende und neutralisierende Antikörper gebildet. Die recht milden Symptome glichen einer gewöhnlichen Erkältung: Nasale und pharyngeale Symptome ohne Fieber, Hilleman (16). Für den milden Ablauf der Erkrankung wurden die bereits vor der Infektion nachgewiesenen Antikörper verantwortlich gemacht. So können die speziellen Beobachtungen von Moss (25), Hambling (13) und Gardener (12), die einen hohen Prozentsatz von Erwachsenenseren mit nachweisbaren komplementbindenden Antikörpern fanden, nur durch Reinfektionen erklärt werden. Dennoch kann gesagt werden, daß bei Erwachsenen RS-Virus-Infektionen im allgemeinen ziemlich selten auftreten.

III. Eigene Untersuchungen

a) Material und Methode:

In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorkommen von komplementbindenden und neutralisierenden Antikörpern gegen das RS-Virus untersucht. 200 Seren von Kindern, die in der Universitätsklinik zur Aufnahme kamen, und keine Symptome eines Infektes des Respirationstraktes zeigten, wurden getestet. Die Kinder waren im Alter von 0 - 15 Jahren und stammten aus München und der weiteren Umgebung. Mit dieser Untersuchung sollte festgestellt werden, wie häufig Kinder RS-Antikörper besitzen und wie sich diese auf die verschiedenen Altersgruppen verteilen.

Viren: Der RS-Virusstamm wurde freundlicherweise vom Natural Institut for Medical Research (Common Cold Unit/Salisbury/England) zur Verfügung gestellt.

Antigenherstellung: Das gleiche Virus wurde auf einem uns vom gleichen Institut überlassenen HeLa-Zellstamm, der für die Vermehrung des RS-Virus besonders günstig ist, gezüchtet. Als Serumzusatz zum Nährmedium verwendeten wir 2% Kaninchen-serum. Das Nährmedium bestand aus Hank's Lösung + 0,1% Laktalbumin + 0,5% Yeastextrakt. Ungefähr 6 Tage nach Beimpfen der Zellen mit dem Virusstamm, war ein ausgedehnter cytopathogener Effekt sichtbar. Medium und Zellen wurden nun 3 x bei -70°C eingefroren und rasch wieder aufgetaut, anschließend bei 3000 UPM für 15 Minuten zentrifugiert und der Überstand nach Austestung mit positiven Seren als Antigen verwandt.

Zellkulturen: Die HeLa-Zellkulturen wurden nach Versenieren transferiert und in 15 x 125 mm Röhrchen mit Gummistopfen angelegt.

Puffer: Die Virus- und Serumverdünnungen für den Neutralisationstest wurden mit Erhaltungsmedium angesetzt. Für die Verdünnungen in der KBR verwendeten wir Veronalpuffer.

Medien: Als Basismedium diente Hank's Stammlösung + 0,1% Laktalbumin + 0,5% Yeastextrakt. Als Serumzusatz wurde 2% Kaninchenserum verwendet. Um ein Maximum an Sterilität zu erreichen, wurden pro Milliliter fertigen Mediumgemisches 100 E Penicillin und 100 mg Streptomycin dazugegeben.

Das als Komplement verwendete Meerschweinchenserum stammte aus den Behringwerken Marburg/Lahn.

Das menschliche Serum wurde aus steril entnommenem Blut durch 15 Minuten langen Zentrifugieren bei 3000 UPM gewonnen. Zur Verhinderung einer Störung der Reaktion wurde das in wechselnden Mengen vorhandene thermolabile Komplement inaktiviert, indem das Serum 30 Minuten lang einer Temperatur von $+56^{\circ}\text{C}$ ausgesetzt wurde. Anschließend wurde es bis zum Beginn der Versuchsreihe bei -20°C im Eisschrank aufbewahrt.

Die Komplementbindungsreaktion in der Technik von Kolmer (29):

Die Komplementbindungsreaktion beruht im Prinzip auf der Bindung von freiem Komplement, die in Gegenwart von Antigen und den im Serum vorhandenen spezifischen Antikörpern stattfindet. Durch nachträgliches Hinzufügen eines hämolytischen Systems (sensibilisierte Hammelerythrocyten), wird dieser an sich unsichtbare Vorgang sichtbar gemacht. Enthält das zu untersuchende Serum spezifische, komplementbindende Antikörper, dann steht das Komplement für das hämolytische System nicht mehr zur Verfügung und die Hämolyse unterbleibt. Bei fehlenden Antikörpern dagegen tritt Hämolyse ein, was an dem lackfarbenen, roten Aussehen der Flüssigkeit zu erkennen ist.

Die Antigeneinstellung des RS-Virus erfolgt mit einem positiven Immunserum von bekanntem Titer. Das Zweifache der Antigenmenge, die im Einstellungsversuch noch zu einer vollständigen Hämolyse geführt hatte, entsprach zwei Antigeneinheiten. In dieser Dosis wurde das Antigen für die Komplementbindungsreaktion verwendet.

In einem zweiten Vorversuch, der jedem Hauptversuch vorausging, wurde die Komplementverdünnung ermittelt, die gerade

noch eine Hämolyse hervorrief. Das Doppelte dieses Verdünnungstiters (2 Komplementeinheiten) fand im Hauptversuch Verwendung.

Die menschlichen Seren wurden in der Verdünnung 1:8 und 1:16 angesetzt. Bei vierfach positiver Reaktion (stärkste Trübung) wurde bis 1:128 austitriert. In jedem Versuch liefen ein positives und ein negatives Kontrollserum von bekanntem Titer mit. 2 Antigeneinheiten (0,1 ml), 2 Komplementeinheiten (0,2 ml) und 0,1 ml verdünntes Serum, wurden nach 15 Stunden Inkubation bei +4°C mit 0,2 ml sensibilisierten Hammelerythrocyten versetzt. Nach 30 Minuten langer Inkubation bei +37°C erfolgte die Ablesung.

Der Neutralisationstest:

Die Reaktion beruht auf der Neutralisation von Viren durch Antikörper. Als Indikator für eine stattgefundene Neutralisation werden virusempfindliche Gewebekulturen verwendet. Befinden sich in den fraglichen Seren neutralisierende Antikörper, dann bleibt der sonst zu erwartende cytopathogene Effekt des Antigens in den Gewebekulturen aus.

In einem Vorversuch wurde mittels einer Verdünnungsreihe die Infektionsdosis festgestellt, die bei 50% der damit beimpften HeLa-Zellen einen cytopathogenen Effekt hervorruft (=I.D.50). Wir verwendeten das 100-fache dieser Dosis, also 100 I.D.50/ml. Den 4- und 8-fach verdünnten Seren setzten wir die gleiche Menge (0,2 ml) Virusverdünnung zu. Nach 30-minütiger Inkubation bei +37°C wurden je 0,2 ml des Serumantigengemisches in gut bewachsene Kulturröhrchen gegeben. Bei 37°C wurde eine Stunde lang inkubiert. Zell- und Viruskontrollen wurden bei jedem Versuch mitgeführt. Die Kulturen wurden täglich auf abgelöste Zellen kontrolliert. Nach 3 Tagen, wenn in dem Röhrchen ein deutlicher cytopathogener Effekt zu sehen war, wurde abgelesen. Trat bei der Verdünnung 1:8 eine vollständige Neutralisation auf, was sich in den unversehrten HeLa-Zellen zeigte, dann wurde der Test mit den Verdünnungen 1:32, 1:64, 1:128 und 1:256 verlängert.

b) Ergebnisse:

Die Ergebnisse in Tabelle 1 weisen auf den Grad der Durchsuchung der Kinder mit RS-Virus hin:

Tabelle 1:

Zahl der geprüften Seren	Zahl der Seren mit positiver KBR	Zahl der Seren mit positivem NT
200	59 (29%)	78 (39%)

Ergebnisse der Serumuntersuchungen auf komplementbindende und neutralisierende Antikörper gegen das RS-Virus. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß 29% aller Kinder komplementbindende Antikörper aufwiesen und 39% neutralisierende.

Die Häufigkeit eines Antikörperbefundes in den verschiedenen Altersgruppen läßt sich aus Tabelle 2 ersehen.

Sowohl in der Komplementbindungsreaktion als auch im Neutralisationstest ist das Vorkommen von Antikörpern schon im ersten Lebensjahr zu erkennen. Die Antikörperbefunde bis zum 3. Lebensjahr liegen deutlich niedriger, um in den darauffolgenden Lebensjahren wieder anzusteigen. In der Gruppe der 6-15jährigen besitzen 35% der Kinder komplementbindende und 45% neutralisierende Antikörper.

Tabelle 2:

Häufigkeit des Vorkommens von neutralisierenden und komplementbindenden Antikörpern gegen RS-Virus in 200 Seren von Kindern verschiedener Altersgruppen:

Alter	Zahl der geprüften Seren	Zahl der Seren mit positiver KBR	Zahl der Seren mit positivem NT
0- 6 Mo	39	7 (17,8%)	14 (35,9%)
6-12 Mo	14	4 (28,5%)	2 (14%)
1- 3 J.	27	6 (22%)	8 (27%)
3- 6 J.	37	13 (35%)	18 (48%)
6-15 J.	83	29 (35%)	36 (43%)

In Tabelle 3 werden die angewandten Untersuchungsmethoden in ihrer Fähigkeit, spezifische Antikörper gegen das RS-Virus nachzuweisen, miteinander verglichen.

Tabelle 3

Zahl der ge- prüften Seren	Z a h l d e r S e r e n		
	nur positiv in der KBR	positiv in KBR und NT	nur positiv in NT
200	8 (4%)	51 (25,5%)	27 (13,5%)

51 Seren enthielten sowohl neutralisierende als auch komplementbindende Antikörper. Auf eine größere Empfindlichkeit des Neutralisationstestes weisen die 27 Fälle hin, die nur in diesem und in der Komplementbindungsreaktion keinen positiven Befund ergaben.

Nur komplementbindende Antikörper fanden sich in 8 Seren. Dieses Ergebnis wurde besonders kritisch betrachtet, da die Komplementbindungsreaktion im Nachweis von Antikörpern weniger spezifisch ist als der Neutralisationstest. Chanock (9)

Aus Abbildung 1 sind die in der Komplementbindungsreaktion und im Neutralisationstest gefundenen Titerwerte abzulesen. Die in den verschiedenen Altersgruppen gefundenen Antikörperwerte nehmen nach dem 3. Lebensjahr nicht nur an Zahl zu, sondern erreichen auch höhere Titer. Die Seren, welche in der Komplementbindungsreaktion hohe Antikörpertiter aufwiesen, zeigten in einigen Ausnahmen erwartungsgemäß auch im Neutralisationstest entsprechende Werte.

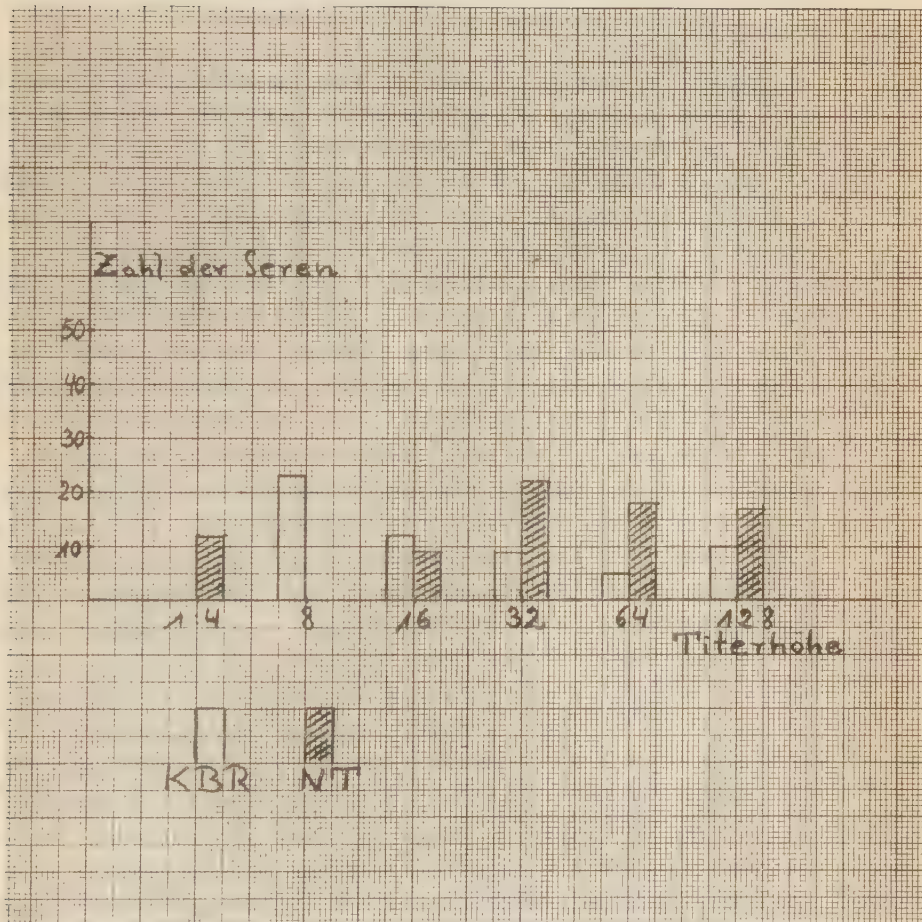


Abb. 1

IV. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse über das Vorkommen komplementbindender und neutralisierender RS-Virus-Antikörper bei Kindern, ohne akute Erkrankungen des Respirationstraktes, zeigen den Durchseuchungsgrad mit dem RS-Virus im Münchner Raum auf.

Für die Durchseuchungsstudie war der Neutralisationstest vor allem deshalb geeignet, weil neutralisierende Antikörper zeitlebens bestehen bleiben. Diese Tatsache ist besonders auffallend in einer Studie von Moss u.a. (25) dargestellt, in welcher alle Personen über 50 Jahre neutralisierende Antikörper aufwiesen. In unserem Versuch fanden sich bei 39% der 200 untersuchten Kinder neutralisierende Antikörper, was besagt, daß sich diese Kinder im Laufe ihres Lebens mit dem RS-Virus auseinandergesetzt haben. Nicht ohne Bedenken können jedoch Säuglinge unter 6 Monaten dazugerechnet werden. Bei dieser Altersgruppe handelt es sich wahrscheinlich um diaplacentar durch die Mutter übertragene Antikörper. Diese Annahme wird einerseits bekräftigt durch Untersuchungen besonders von Chanock (8 + 9), Hambling (13) und Gardener (12), die feststellten, daß Säuglinge unter 6 Monaten schlechte RS-Antikörperbildner sind und andererseits durch den hohen Gehalt von Antikörpern im Nabelschnurblut. Hambling (13) Auch unsere Untersuchungen stimmen mit diesen Beobachtungen überein, da wir in der Altersgruppe zwischen 6 Monaten und 3 Jahren einen deutlichen Rückgang der positiven Ergebnisse feststellen konnten, während die eigentliche Durchseuchung erst nach dem 3. Lebensjahr einsetzte. Dagegen berichtet Vivell (33) in einer Arbeit aus dem Freiburger Raum von einer in jüngerem Alter eintretenden starken Durchseuchung. Diese unterschiedlichen Befunde lassen sich durch mögliche epidemiologische und regionale Schwankungen erklären, die zu Verschiebungen nach oben oder unten führen können. Bei den älteren Kindern jedoch werden in Freiburg und bei uns ungefähr gleichhäufig Antikörper gefunden. Im Gegensatz zu den persistierenden neutralisierenden Antikörpern sinken die komplementbindenden sehr bald nach erfolgter Infektion ab und gestatten dadurch einen Hinweis auf den Zeitpunkt der zurückliegenden Erkrankung. Die von uns

untersuchten Kinder wiesen zum großen Teil komplementbindende Antikörper auf, die 29% ausmachten. Dies läßt die Vermutung zu, daß diese Kinder vor noch nicht allzulanger Zeit eine Infektion durchmachten. Der verhältnismäßig hohe Gehalt an komplementbindenden Antikörpern bei allen Kindern, die älter als 3 Jahre waren, deutet an, daß es im Lauf der Jahre zu Reinfektionen kommt. In diesem Sinne bewiesen Johnson u.a.(18), daß natürliche Infektionen trotz vorher vorhandener Antikörper möglich sind. Hohe Titer gewähren einen besseren Schutz vor Reinfektionen, so daß die Erkrankung milder oder asymptomatisch verläuft. Diese Beobachtungen weisen auf einen möglichen Erfolg einer Seroprophylaxe oder Vaccination hin, die gegen das RS-Virus vor allem im gefährdeten Säuglingsalter von Bedeutung wäre.

V. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das Vorkommen von neutralisierenden und komplementbindenden Antikörpern gegen das RS-Virus bei infektfreien Kindern untersucht. 200 Seren von Säuglingen und Kindern bis zu 15 Jahren wurden getestet. 29% der Kinder wiesen komplementbindende, 39% neutralisierende Antikörper auf. Durch die gleichzeitige Anwendung von Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest, konnten bei 25,5% der Kinder doppelt gesicherte Antikörperbefunde erlangt werden. Wie aus den vergleichenden Tabellen hervorgeht, setzt eine stärkere Durchseuchung erst im 3. Lebensjahr ein. Die gewonnenen Ergebnisse weisen darauf hin, daß das RS-Virus auch in unserer Gegend weit verbreitet ist. Aus diesem Grunde muß bei Erkrankungen des Respirationstraktes im Kindesalter bei einem hohen Prozentsatz an RS-Virus-Infektionen gedacht werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS J.M., D.T. IMAGWA and K. ZIKE:
J.Amer.med.Ass. 176, 1037 (1961)
Epidemic bronchiolitis and pneumonitis related
to respiratory syncytial virus.
2. ADAMS J.M., D.T. IMAGWA and K. ZIKE:
Lancet 81,502 (1962)
Relationship of pneumonitis of infants to
respiratory syncytial viruses.
3. ANDREW J.D. and S.P.GARDENER:
British.Med.J.2, 1447 (1964)
Occurrence of respiratory syncytial virus in acute
respiratory diseases in infancy.
4. BEEM M., F.H.WRIGHT, D.HAMRE, R.EGERER and M.OEHME:
New Engl.J.Med. 263, 523 (1960)
Association of the chimpanzee coryza agent with
acute respiratory disease in children.
5. BEEM K., F.H.WRIGHT, D.M.FASAN, R.EGERER and M.OEHME:
J.Pediatr. (St.Lois) 61, 864 (1962)
Observations on the etiology of acute bronchiolitis
in infants.
6. BENETT C.R. jr. and HAMRE:
J.Infect.Dis. 110, 8 (1962)
Growth and serological characteristics of respiratory
syncytial virus.
7. CHANOCK R.M., B.ROIZMAN and R.MYERS:
Amer.J.HYG. 66, 281 (1957)
Recovery from infants with respiratory illness of a
virus related to chimpanzee coryza agent (CCA): I.Isolation,
properties and characterisation.
8. CHANOCK R. and FINBERG:
Amer.J.Hyg. 66, 291 (1957)
Recovery from infants with respiratory illness of a virus
related to chimpanzee coryza agent (CCA): II.Epidemiologic
aspects of infection in infants and small children.
9. CHANOCK R.M., H.W.KIM, A.J.VARGOSKO, A.DELENA,
K.M.JOHNSON, C.GUMMING and R.H.PARROT:
J.Amer.Med.Ass. 176, 647 (1961)
Respiratory syncytial virus: I.Virus recovery and
other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis,
pneumonia and minor respiratory diseases in children.
10. CHANOCK R.M., R.H.PARROT, A.J.VARGOSKO, A.Z.KAPIKIAN,
V.KNIGHT and K.M.JOHNSON:
Amer.J.Publ.Health 52, 918 (1962)
Acute respiratory disease of viral etiology:
IV.Respiratory syncytial virus.

11. CRONE P.B., J.B.HEYCOCK, T.C.NOBLE and J.B.PATTON:
Brit.Med.J.Vol.I 1539 (1964)
Serological evidence of infection by respiratory syncytial virus in outbreak of acute bronchiolitis.
12. GARDENER P.S.:
Brit.Med.J. No.5424 (1964)
Serological study of respiratory syncytial infection in infancy and Schilddhood.
13. HAMBLING M.H.:
Brit.Med.J. Vol.I. 1223 (1964)
A survey of antibodies to respiratory syncytial virus in the population.
14. HAMPARIAN Y.V., A.KETLER, M.R.HILLEMANN, C.M.REILLY, L.McCLELLAND, D.CORNFIELD and J.STIKES jr.:
Proc.Soc.Exp. Biol.Med. 106, 717 (1961)
Studies of acute respiratory illnesses caused by respiratory syncytial virus. 1.Laboratory findings in 109 cases.
15. HAMRE D., J.C.LASHOF, J.A.MARSHALL, J.E.CASSIDY, M.SMITH and C.R.BENETT:
Amer.Rev.Resp.Dis. 83, 38 (1961)
A study of viruses implicatet in acute respiratory diseases in Chicago from October 1958 to June 1959.
16. HILLEMANN M.R.:
Amer.Rev.Resp.Dis. 88 Part.2, 181 (1963)
17. HOLZEL A., PARKER L., PATTERSON W.H., WHITE L.L.R., THOMPSON K.M. and TOBIN J.O.H.
Lancet 1, 295 (1963)
18. JOHNSON K.M., R.M.CHANOCK, D.RIFKIND, H.M.KRAVETZ and V.KNIGHT:
J.Amer.Med.Ass. 176, 663 (1961)
Respiratory syncytial virus infection in adult volunteers: II.Correlation of virus shedding, serologic response and illness in adult volunteers.
19. JORDAN W.S.:
J.Immunol.88, 581 (1962)
Growth characteristics of respiratory syncytial virus.
20. KAPIKIAN A.Z., J.A.BELL, F.M.MASTROTA, K.M.JOHNSON, R.J.HUEBNER and R.M.CHANOCK:
Amer.J.Hyg. 74, 234 (1961)
An outbreak of febrile illness and pneumonia associated with respiratory syncytial virus infection.
21. KISCH A.L., K.M.JOHNSON and R.M.CHANOCK:
Virology 16, 177 (1962)
Immunoflorescence with respiratory syncytial virus.

22. KRAVETZ H.M., V.KNIGHT, R.M.CHANOCK, J.A.MORRIS,
K.M.JOHNSON, D.RIFKIND and J.P.UTZ:
J.Amer.Med.Ass.176, 657 (1961)
Respiratory syncytial virus in adult volunteers:
III.Production of illness and clinical observations
in adult volunteers.
23. McCLELLAND L., M.R.HILLEMANN, V.V.HAMPARIAN, A.KETLER,
C.M.REILLY, D.CORNFELD and J.STIKES jr.:
New Engl. J.Med. 264, 1169 (1961)
Studies of acute respiratory illness caused by
respiratory syncytial virus: 2.Epidemiology and
assessment of importance.
24. MORRIS J.A., R.E.BLOUNT jr. and R.E.SAVAGE:
Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 92, 544 (1956)
Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees
with coryza.
25. MOSS P.D., ADAMS M.O. and TOBIN J.
O.H. (1963
Lancet, 1, 298
26. PARROT R.J., A.J.VARGOSKO, H.W.KIM, C.GUMMING,
H.PURNER, R.J.HUEBNER and R.M.CHANOCK:
J.Amer.Med.Ass. 176, 653 (1961)
Respiratory syncytial virus: II.Serologic studies
over a 34 month period of children with bronchiolitis,
pneumonia and minor respiratory diseases.
27. PEACOCK D.B. and S.K.R.CLARKE:
Lancet 2, 466 (1961)
28. REILLY C.M., J.STOKES jr., L.McCLELLAND, D.CORNFELD,
V.V.HAMPARIAN, A.KELLER and M.P.HILLEMANN:
New Engl.J. of Med. 246, 1176 (1961)
Study of acute respiratory illnesses caused by
respiratory syncytial virus. 2.clinical and
laboratory findings.
29. REPLOH H. and H.J.OTTE
Lehrbuch der medizin.Mikrobiologie und Infektions-
krankheiten, Bakteriolog. und serolog. Technik: 109
G.Fischer-Verlag Stuttgart (1961)
30. ROSS C.A.C., E.J.STOTT, S.McMICHAEL and J.A.CROWTHER:
Arch.Virusforsch.XIV, 553 (1964)
Problem of laboratory diagnosis of respiratory
syncytial virus infection in childhood.
31. ROWE D.S. and R.H.MICHAELIS:
Pediatrics 26, 623 (1960)
Isolation of the respiratory syncytial virus from
patient with pneumonia.

32. SOMMERVILLE R.G.:
Lancet 7320, 1247 (1963)
Respiratory syncytial virus in acute exacerbation
of chronic bronchitis.
33. VIVELL O. und R.DEIBEL:
Z.Kinderheilk. 86, 535 (1962)
Serologische und klinische Untersuchungen über
Viruserkrankungen des Respirationstraktes.
II.Serologischer Nachweis von Infektionen mit
dem respiratory syncytial virus.
34. WIEGAND R., H.BAUER, F.LANG und BURMEISTER:
Z.Hyg. 150, 83 (1964)
Serolog. und virolog. Untersuchungen bei Atemwegs-
infektionen durch respiratory syncytial virus,
Adenoviren und andere Viren.
35. WULFF H.:
Proc. Soc.Exp. Biol.Med. 115, 458 (1964)
Respiratory syncytial virus: Properties of Strains,
propagated in monkey kidney cell cultures.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr.Ottmar Goetz herzlich danken für die Überlassung des Themas und seine stets liebenswürdige Unterstützung, die er mir während der Arbeit angedeihen ließ.



Lebenslauf

Am 15.10.1939 wurde ich, Rose-Marie Bertele, in Berlin geboren als Tochter des Chirurgen Dr. Georg Bertele und seiner Ehefrau Rose, geb. Naef.

Infolge der Kriegseinwirkungen verließen wir 1943 Berlin und kamen über einige Zwischenstationen in Süddeutschland im Herbst 1944 nach Zürich/Schweiz. Dort besuchte ich von 1946 - 1948 die Rudolf-Steiner-Schule und wechselte im Frühjahr 1948 in die Waldorfschule Ulm/Do. Über, die ich bis 1958 besuchte. Die 9. Oberschulklasse absolvierte ich im Mädchen-Gymnasium Ulm, wo ich im März 1959 die Reifeprüfung bestand.

Nach einem Semester Studium universale in München, begann ich dort im Winter 1959/60 Medizin zu studieren. Im April 1961 bestand ich das Vorphysikum, im Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung.

Auch die klinischen Semester belegte ich in München und schloß dort mein Studium mit dem Staatsexamen im Februar 1966 ab.

Seit Juli 1966 arbeite ich als Medizinalassistentin an einer chirurg.-orthop.Privatklinik in Ulm.

